

## Neue Synthese von Aminosäuren aus Halogencarbonsäureestern<sup>[\*\*]</sup>

Von Franz Effenberger und Karlheinz Drauz<sup>[\*]</sup>

Professor Hellmut Bredereck zum 75. Geburtstag gewidmet

Chemisch synthetisierte natürliche und unnatürliche  $\alpha$ -Aminosäuren erlangen sowohl in der Medizin als auch zur Aufwertung pflanzlicher Nahrungs- und Futtermittel zunehmende Bedeutung<sup>[1]</sup>.

Die direkte Aminierung von  $\alpha$ -Halogencarbonsäuren mit wäßrigem Ammoniak führt in vielen Fällen unter Mehrfachalkylierung zu sekundären und tertiären Aminoverbindungen. Dies kann durch Zugabe von Ammoniumsalzen oder aufwendiges Arbeiten in flüssigem Ammoniak zwar weitgehend unterbunden werden<sup>[2]</sup>, die Abtrennung der Salzmische von den ebenfalls als Salze vorliegenden Aminosäuren ist jedoch oft schwierig. – 2,6-Dihalogencarbonsäuren reagieren entgegen früheren Angaben<sup>[3]</sup> auch mit Ammoniak unter Zusatz von Ammoniumsalzen und Urotropin nicht zu Lysin, sondern überwiegend zu 2-Piperidincarbonsäure.

Wir fanden jetzt, daß Halogencarbonsäureester (1) mit Alkalimetallcyanaten in Gegenwart von Alkoholen mit guten Ausbeuten Aminosäuren (4) ergeben (Tabelle 1). Ähnlich wie bei der Gabriel-Synthese wird eine geschützte Aminofunktion [Isocyanato- bzw. Alkoxy-carbonylaminogruppe wie in (2) bzw. (3)] eingeführt – jedoch auf einfacherem und billigerem Weg – deren Schutzgruppe sich außerdem unter milderen Bedingungen rückstandsfrei abspalten läßt. Vereinzelt wurde die Umsetzung von Alkalimetallcyanaten mit Alkylhalogeniden und Alkoholen zu Urethanen schon beschrieben<sup>[4]</sup>. Über Umsetzungen mit Halogencarbonsäurederivaten sowie die allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode zur Herstellung primärer Amine war jedoch nichts bekannt.

Die aus Monohalogencarbonsäureestern (1) primär entstehenden Isocyanatoester (2) lassen sich isolieren und zu den Aminosäuren hydrolysieren; bei den 2,6-Dihalogencarbonsäureestern findet unter analogen Bedingungen überwiegend eine durch Cyanat katalysierte Oligomerisierung der nur intermediär entstehenden 2,6-Diisocyanatohexansäureester statt, die durch Zugabe von Alkohol aber weitgehend verhindert werden kann. Die leicht isolierbaren und einfach zu reinigenden Urethane (3) können nahezu quantitativ zu den analysenreinen Aminosäurehydrochloriden (4)·HCl hydrolysiert werden (Tabelle 1).

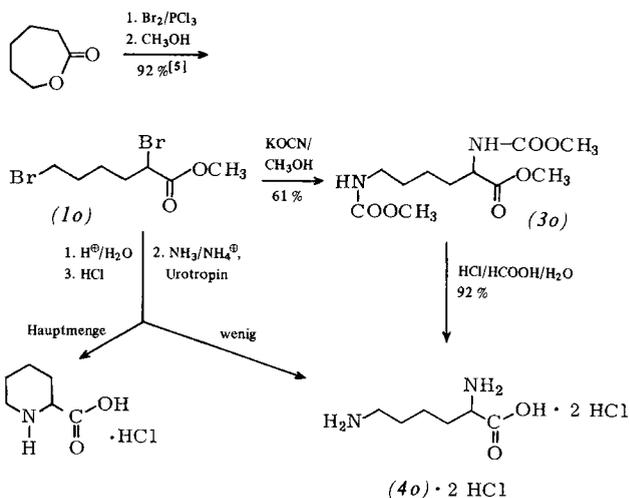
Die überwiegende Bildung der Isocyanate (2) sowie der Einfluß von Lösungsmittel und Art des Kations auf den Reak-

Tabelle 1. Aminosäuren (4) aus Halogencarbonsäurealkylestern (1), X = Halogen, über Urethane (3), X = NHCOOCH<sub>3</sub> (siehe Arbeitsvorschrift).

Molekülgerüst A = COOCH <sub>3</sub>	(1) X	(3) Ausb. [%]	(4)	(4)·HCl Ausb. [%]
a	XCH <sub>2</sub> -A	Br 64	Glycin	98
b	CH <sub>3</sub> -CHX-A	Br 59	Alanin	92
c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -CHX-A	Br 2.4	Phenylalanin	97
d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CHX-A [a]	Br 55	2-Aminobuttersäure	92
e	X-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -A	Br 67	4-Aminobuttersäure	97
f	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CHX-A	Br 21	Valin	99
g	X-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -A	Br 65	5-Aminovaleriansäure	96
h	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CHX-A	Br 76	Norleucin	97
i		Cl 67		
j	[a]	Br 63	Norleucin	94
k	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CHX-A	Br 66	Leucin	91
l	X-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -A	Cl 70	6-Aminohexansäure	94
m	Cl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CHX-A	Br 61	2-Amino-6-chlorhexansäure	90
n	X-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHX-A	Br 47	2,4-Diaminobuttersäure	98 [b]
o	X-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CHX-A	Br 61	Lysin	92 [b]

[a] COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt COOCH<sub>3</sub> in (1) und (3); NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt NHCOOCH<sub>3</sub> in (3). [b] (4)·2 HCl.

tionsverlauf sprechen für einen S<sub>N</sub>2-Mechanismus. Diese Annahme erklärt auch die Beobachtung, daß zusätzliche Alkylgruppen am Substitutionszentrum sowie zunehmende sterische Hinderung am benachbarten Kohlenstoffatom die Substitution erschweren oder verhindern und eine Eliminierung begün-



[\*] Prof. Dr. F. Effenberger, Dr. K. Drauz  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie innerhalb eines DEGUSSA-Förderungsvorhabens unterstützt (BCT 312). Cand. chem. S. Förster und cand. chem. W. Müller danken wir für experimentelle Mitarbeit.

stigen, z. B. bei  $\alpha$ -Brom-isobuttersäuremethylester. Wegen der bevorzugten Eliminierung ist die Methode für die Aminierung von  $\beta$ -Halogen- und  $\beta$ -Phenyl- $\alpha$ -halogen-carbonsäureestern nicht geeignet [siehe z. B. (1c)].

Die Synthese von DL-Lysin aus  $\epsilon$ -Caprolacton in 52% Gesamtausbeute ist eine wichtige Anwendung des neuen Aminierungsverfahrens.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

10 mmol Halogencarbonsäurealkylester (1) in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) werden mit 15 mmol fein gemahlenem und getrocknetem Kaliumcyanat und mit 35 mmol Alkohol  $R^1OH$  (jeweils pro auszutauschendem Halogenatom) unter Rühren auf 100°C erhitzt (Bromverbindungen 40–60 min, Chlorverbindungen 30 h). Nach Abfiltrieren und Abdestillieren von DMF werden zur quantitativen Abtrennung der Salze 30 ml Aceton zugesetzt. Die Monourethane werden im Hochvakuum fraktioniert, die Diurethane flüssigkeitschromatographisch gereinigt<sup>[6]</sup>. Mit einer Mischung aus gleichen Teilen konz. Salzsäure, 100proz. Ameisensäure und Wasser werden die reinen Urethane (3) 20 h bei 125°C unter Rückfluß hydrolysiert. Nach Entfernen der Säuremischung wäscht man den Rückstand mehrmals mit Aceton, saugt die kristallinen Aminosäurehydrochloride ab und trocknet sie im Hochvakuum.

Eingegangen am 22. Februar 1979 [Z 225]

- [1] Siehe z. B. Y. Izumi, J. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem.* 90, 187 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 176 (1978).  
[2] N. D. Cheronis, K. H. Spitzmueller, *J. Org. Chem.* 6, 349 (1941); H. H. Sisler, N. D. Cheronis, *ibid.* 6, 467 (1941).  
[3] D. C. Sayles, E. F. Degering, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3161 (1949); K. H. König, H. Pommer, DAS 1296642 (1969), BASF.  
[4] D. W. Kaiser, US-Pat. 2647916 (1953) und 2697720 (1954), American Cyanamid; *Chem. Abstr.* 48, 1433g (1954) bzw. 49, 8331i (1955); P. A. Argabright, H. D. Rider, R. Sieck, *Org. Chem.* 30, 3317 (1965); W. Gerhardt, *Tenside* 2, 101 (1965).  
[5] F. Effenberger, G. Clar, H. Haschke, W. Leuchtenberger, G. Schreyer, W. Schwarze, DOS 2440212 (1976), DEGUSSA.  
[6] B. Glatz, G. Helmchen, noch unveröffentlicht.